

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 845 273 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
03.06.1998 Patentblatt 1998/23

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61M 1/16**

(21) Anmeldenummer: **97120890.5**

(22) Anmeldetag: **28.11.1997**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
**AL LT LV MK RO SI**

(72) Erfinder: **Goldau, Rainer**  
**97440 Schraudenbach (DE)**

(30) Priorität: **30.11.1996 DE 19649776**

(74) Vertreter:  
**Luderschmidt, Schüler & Partner GbR**  
**Patentanwälte,**  
**John-F.-Kennedy-Strasse 4**  
**65189 Wiesbaden (DE)**

(71) Anmelder:  
**Fresenius Medical Care Deutschland GmbH**  
**61350 Bad Homburg v.d.H. (DE)**

(54) **Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens**

(57) Um das Behandlungsverfahren der Hämodialyse optimieren zu können, ist die in-vivo-Bestimmung von maßgebenden Parametern, beispielsweise der Austauschleistung des Dialysators, dargestellt durch die Dialysance bzw. Clearance, notwendig. Dabei kommt der meßtechnisch-mathematischen Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren eine besondere Bedeutung bei. Maßgebende Meß- und Rechengrößen für die Ermittlung des gewünschten Parameters sind üblicherweise der Dialysat- und Blutfluß ( $Q_d$ ,  $Q_b$ ), die Eingangs- und Ausgangskonzentration ( $c_{di}$ ,  $c_{do}$ ) der Dialysierflüssigkeit und die davon abgeleitete Elektrolyt-Transferrate sowie der Ansatz der Massenbilanz im Dialysator.

Die Erfindung sieht vor, daß im Meßintervall mindestens eine der beiden Flußraten ( $Q_b$ ,  $Q_d$ ) auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt wird und entsprechende Meßgrößen abgeleitet werden, aus denen zusammen mit den vorgenannten üblichen Meß- und Rechengrößen sowie auf der Basis von Beziehungen zwischen den Stoffaustausch beschreibenden Kenngrößen des Dialysators und einer Bestimmungsgleichung der zu bestimmende Parameter ermittelt wird. Bei bekanntem effektiven Blutfluß ( $Q_b$ ) kann dies z.B. die Bluteingangskonzentration ( $c_{bi}$ ) sein, aus der dann auch die Dialysance bestimmbar ist. Bei bekanntem Wert von  $c_{bi}$  läßt sich der effektive Blutfluß und damit der Hämatokrit bestimmen.

EP 0 845 273 A1

## Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse entsprechend dem Oberbegriff des Anspruches 1.

Sie bezieht sich ferner auf eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens entsprechend dem Oberbegriff des Anspruches 12.

Die Hämodialyse wird seit einer Vielzahl von Jahren erfolgreich zur Behandlung von nierenkranken Patienten verwendet und hat sich weltweit bewährt.

Die Nieren eines Menschen haben mehrere Funktionen, zum Beispiel die Ausscheidung von Wasser, die Entfernung von Stoffwechselabfallprodukten (Harnstoff, Kreatinin) und die Beteiligung an der Einstellung der Konzentration verschiedener Stoffe wie der Elektrolyte des Blutes (Natrium, Bicarbonat, usw.) auf bestimmte Werte.

Die Hämodialyse ist ein Behandlungsverfahren zur Kompensation von Fehlfunktionen der Nieren bezüglich der Entfernung von Stoffwechselabfallprodukten und der Beteiligung an der Einstellung von Elektrolytkonzentrationen im Blut.

Dieses Behandlungsverfahren wird mit einem Dialysator durchgeführt, welcher praktisch ein Austauscher mit zwei über eine semipermeable Membran voneinander getrennten Kammern ist, einer Blutkammer zum Anschluß an einen extrakorporalen Blutkreislauf und einer Kammer für die Dialysierflüssigkeit, welche mit einem Behälter für Dialysierflüssigkeit in einem Dialysatkreis verbunden ist. Eine klassische Dialysierflüssigkeit enthält dabei die hauptsächlichen Blutelektrolyte in der Konzentration nahe den Konzentrationen des Blutes eines Gesunden.

Während einer Behandlung wird das Blut des Patienten und die Dialysierflüssigkeit an beiden Seiten der Membran i.a. im Gegenstrom mit einer vorgegebenen Flußrate vorbeigeführt. Die Ausscheidungsprodukte des Stoffwechsels diffundieren durch die Membran von der Blutkammer zur Kammer für Dialysierflüssigkeit, während die gleichzeitig im Blut und in der Dialysierflüssigkeit vorhandenen Elektrolyte von der Kammer höherer Konzentration zur Kammer niedriger Konzentration diffundieren. Durch Anlegen eines Transmembrandruckes kann der Stoffwechsel zusätzlich beeinflusst werden (Ultrafiltration).

Um das Behandlungsverfahren optimieren zu können, ist die in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse, also während der Durchführung der Behandlung, notwendig. Ein solcher Parameter ist insbesondere der Wert für die Austauschleistung des Dialysators, dargestellt durch die sogenannte "Clearance" bzw. "Dialysance D". Es sind dabei folgende Definitionen üblich:

Die Clearance für einen bestimmten Stoff K bezeichnet nach DIN 58 352, Teil 1, dasjenige virtuelle (errechnete) Blutvolumen, das pro Minute durch den Dialysator vollkommen von diesem Stoff befreit wird.

Die Dialysance ist ein weiterer Begriff zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit eines Dialysators, bei dem auch die Konzentration des am Stoffaustausch im Dialysator beteiligten Stoffes in der Dialysierflüssigkeit berücksichtigt wird.

Neben diesen Leistungsdaten des Dialysators sind auch andere Parameter von Bedeutung, insbesondere die Werte des wässrigen Anteils des Blutes (des effektiven Blutflusses), des Hämatokrits und der Bluteingangskonzentration.

Die meßtechnisch-mathematische Quantifizierung der Blutreinigungsverfahren und in Verbindung damit die Bestimmung der vorgenannten Parameter der Dialyse ist relativ komplex. Es wird insoweit beispielhaft auf das Werk von H.E. Franz "Blutreinigungsverfahren", erschienen im Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1990, insbesondere Seite 479-492, Bezug genommen.

Danach ergibt sich insbesondere für die Bestimmung der Dialysance bzw. der Clearance für einen gegebenen Elektrolyten, beispielsweise Natrium als Stoff, bei der Ultrafiltration = 0, folgendes. Die Dialysance D ist gleich dem Verhältnis zwischen dem blutseitigen Massentransport für diesen Elektrolyten  $Q_b \times (c_{bi} - c_{bo})$  und der Konzentrationsdifferenz dieses Elektrolyten zwischen dem Blut und der Dialysierflüssigkeit am jeweiligen Eingang des Dialysators ( $c_{bi} - c_{di}$ ).

$$D = Q_b \frac{(c_{bi} - c_{bo})}{c_{bi} - c_{di}} \quad (1)$$

Aus Gründen der Massenbilanz (die aus dem Blut entfernte Stoffmenge ist gleich der in derselben Zeit im Dialysat abtransportierten Stoffmenge) gilt

$$Q_b \cdot (c_{bi} - c_{bo}) = -Q_d \cdot (c_{di} - c_{do}) \quad (2)$$

Daraus folgt aus (1) und (2) für die Dialysance dialysatseitig:

$$D = -Q_d \frac{(c_{di} - c_{do})}{c_{bi} - c_{di}} \quad (3)$$

5 Dabei bedeuten in (1) bis (3):

- Q<sub>b</sub> = effektiver Blutfluß
- Q<sub>d</sub> = Dialysierflüssigkeitsfluß
- c<sub>b</sub> = Konzentration des Stoffes im Lösungsvolumen des Blutes
- 10 c<sub>d</sub> = Konzentration des Stoffes in der Dialysierflüssigkeit
- i = Eingang des Dialysators
- o = Ausgang des Dialysators

Der effektive Blutfluß ist der Fluß des Blutanteils im Vollblutfluß, in dem die zu entfernenden Stoffe gelöst sind, d.h. er bezieht sich auf das komplette (wäßrige) Lösungsvolumen für diesen Stoff. Je nach Stoff kann das der Plasmawasserfluß oder der Blutwasserfluß, d.h. der gesamte Wasseranteil am Vollblut sein.

Für den Fall eines besonderen Stoffwechselausscheidungsprodukts (zum Beispiel Harnstoff) ist  $c_{di} = 0$ , und man spricht dann nicht mehr von der Dialysance, sondern von der Clearance K für dieses Stoffwechselprodukt.

$$20 \quad K = Q_b \frac{(c_{bi} - c_{bo})}{c_{bi}} = Q_d \frac{c_{do}}{c_{bi}}$$

Alle bekannten Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse setzen bei diesen Überlegungen ein. Den meisten von ihnen ist das Bestreben gemeinsam, ohne einen direkten Meßeingriff auf der Blutseite auszukommen, weil dies eine nicht unerhebliche Gefahrenquelle darstellen könnte. Es besteht daher das Bestreben, die zu bestimmenden Größen von Meßwerten allein aus dialysatseitigen Messungen abzuleiten, auch was die blutseitigen Größen anbelangt. Eine gängige Basismethode ist dabei, daß man stromauf und stromab des Dialysators die Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit mißt und daraus den dialysatseitigen Massentransport  $Q_d \times (c_{di} - c_{do})$  bestimmt, und aus diesen Werten über o. a. Gleichungen andere Größen ableitet, insbesondere den Wert für die Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$ , der mit in die Gleichungen als mathematische Unbekannte eingeht. Es müssen dabei nicht zwingend beide Werte  $c_{di}$  und  $c_{do}$  gemessen werden. Der Eingangswert  $c_{di}$  kann auch definiert in der frischen Dialysierflüssigkeit eingestellt werden.

Wenn insbesondere der Wert  $c_{bi}$  eines Elektrolyten bestimmt werden soll, können  $c_{di}$  und  $c_{do}$  durch Leitfähigkeitsmessungen ermittelt werden. Im Fall von NaCl ist sogar eine unspezifische Messung ausreichend, da NaCl den dominierenden Anteil an der Leitfähigkeit der beteiligten Flüssigkeiten hervorruft. Diese Basismethode ist durch die EP 0 097 366 bekannt geworden.

Die einzelnen bekannten Verfahren unterscheiden sich ausgehend von vorstehender Basismethode in der Meß- und Auswertemethodik. Sie sollen im folgenden näher erläutert werden.

40 Durch die EP 0 291 421 B1 ist ein Verfahren zur Bestimmung der Bluteingangskonzentration bekannt geworden, bei dem rampenförmig die Dialysateingangskonzentration verändert wird, um den Punkt zu bestimmen, wo kein Elektrolyttransfer über die Membran mehr stattfindet. Das bekannte Verfahren arbeitet daher nach dem Prinzip, die Eingangsleitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit soweit zu verändern, daß sie sich nicht mehr von der Ausgangsleitfähigkeit unterscheidet. Dann muß sie die Bluteingangsleitfähigkeit angenommen haben ( $c_{bi} = c_{di}$ ). Auf der Basis der Gleichungen (1) bis (3) lassen sich dann andere Parameter der Hämodialyse ableiten. Nachteilig bei diesem Verfahren ist die verhältnismäßig lange Meßzeit, bedingt durch die Zeitspanne bis zum Erreichen des stabilen Gleichgewichtszustandes beim Einstellen der Dialysierflüssigkeit auf den neuen Eingangskonzentrationswert, der sich zudem nicht sofort an jedem Punkt des Dialysators auswirkt. Es dauert systembedingt eine gewisse Zeit, bis ein Leitfähigkeitssprung am Dialysateingang zu stabilen Verhältnissen am Dialysat Ausgang führt. Die zum Erreichen des stabilen Gleichgewichtszustandes erforderliche Zeitspanne ist dabei im wesentlichen bestimmt von der Größe der Leitfähigkeitsveränderung pro Zeit. Innerhalb dieser langen Zeitspanne können sich jedoch Parameter der Dialyse ändern und somit den zu bestimmenden Wert verfälschen. Insbesondere ist zu beachten, daß das vorgenannte bekannte Verfahren (wie alle anderen auch) direkt die Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$  durch den herbeigeführten Elektrolyttransfer verändern kann. Im bekannten Fall ist dieser systematische Fehler durch die Art der Veränderung der Konzentration auf der Dialysatseite besonders groß. Das bekannte Verfahren führt damit nicht zu genauen Meßwerten für die in-vivo zu bestimmenden Parameter der Hämodialyse. Hinzu kommt, daß eine relativ aufwendige zusätzliche Vorrichtung zum Variieren der Dialysateingangskonzentration benötigt wird.

Ein weiteres Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse ist durch die DE 39 38 662 C2 (=

EP 0 428 927 A1) bekannt geworden. Bei diesem Verfahren wird der Dialysat-Elektrolyttransfer jeweils bei zwei unterschiedlichen Dialysat-Eingangskonzentrationen gemessen. Auf der Basis der Gleichung (3) für die beiden Fälle und der Annahme der Konstanz von  $c_{bi}$  kann dann die Dialysance bestimmt werden, indem die Differenz zwischen den Differenzen der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite und der Ausgangsseite des Dialysators zum Zeitpunkt der ersten und der zweiten Messung bestimmt wird, diese durch die Differenz der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Eingangsseite zum Zeitpunkt der ersten Messung und der zweiten Messung geteilt wird und der Quotient hieraus mit dem Dialysierflüssigkeitsfluß multipliziert wird.

Bei diesem Verfahren muß ebenfalls angenommen werden, daß die Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$  bei beiden Messungen unverändert bleibt, da sonst das entsprechende Gleichungssystem nicht nach der Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$  unter Bestimmung der Dialysance aufgelöst werden könnte.

Eine Erhöhung der Dialysat-Eingangskonzentration  $c_{di}$  erhöht jedoch auch die Bluteingangskonzentration. Weiterhin wird bei dem bekannten Verfahren die Annahme konstanter Dialysance bei veränderten Eingangs- und Ausgangsleitfähigkeiten gemacht. Über die Grenzen der Gültigkeit dieser Annahme sind jedoch keine verifizierbaren Angaben bekannt. Wie alle Verfahren mit Änderung der Dialysat-Eingangskonzentration benötigt auch dieses Verfahren eine zusätzliche Vorrichtung zum Variieren der Dialysat-Eingangskonzentration.

In einer Weiterbildung des bekannten Verfahrens ist auch vorgesehen, zusätzlich die Abhängigkeit der ermittelten Parameter, z.B. der Dialysance, vom Dialysierflüssigkeitsfluß zu bestimmen. Dazu wird der Dialysierflüssigkeitsfluß auf unterschiedliche Werte eingestellt und jeweils die Dialysance für jeden der Flußwerte auf der Basis der Messung des Dialysat-Elektrolyttransfers bei zwei unterschiedlichen Dialysat-Konzentrationen gemessen.

Durch die EP 0 330 892 A1 sowie durch die daraus ausgeschiedene EP 0 547 025 ist ein weiteres einschlägiges Verfahren bekannt geworden, das hauptsächlich die Bestimmung der Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$  zum Ziel hat.

In diesem Zusammenhang ist auch eine Methode zur Ermittlung der relativen Dialysance  $D/Q_d$  angegeben, bei der die Differenz der Dialysierflüssigkeits-Ionenkonzentration an der Ein- und Ausgangsseite des Dialysators, d.h. die Elektrolyttransferate, bestimmt wird. Um  $D/Q_d$  fortlaufend zu bestimmen, wird die Leitfähigkeit, d.h. die Ionenkonzentration, in der Dialysierflüssigkeit stufenweise geändert, wobei für jeden Leitfähigkeitswert jeweils die relative Dialysance durch die zugehörige Messung des Elektrolyttransfers bestimmt wird.

Dieses bekannte Verfahren arbeitet daher ebenso mit unterschiedlichen Konzentrationseinstellungen im Dialysatkreis mit den vorstehend erläuterten Nachteilen (lange Meßzeiten, aufwendige Vorrichtung usw.), zumal im bekannten Fall "die Gleichung nur aufgeht", wenn bei einer Konzentrationsänderung neben dem Abwarten hinsichtlich der Einstellung des stabilen Zustandes auf der Dialysatseite auch die Gleichgewichtssituation  $c_{bi} = c_{di}$  zur vorherigen Bestimmung von  $c_{bi}$  abgewartet wird.

In der US-A- 5,567,320 wird ein Verfahren zur Bestimmung von am Stoffaustausch beteiligten Parametern der Hämodialyse, wie Bluteingangskonzentration oder Dialysance, beschrieben, bei der die Dialysierflüssigkeit im Meßintervall auf drei unterschiedliche Konzentrationen des zu betrachtenden Stoffes bei konstantem Blut- bzw. Dialysierflüssigkeitsfluß eingestellt wird.

Auch dieses bekannte Verfahren arbeitet daher mit aufeinanderfolgenden unterschiedlichen Konzentrationseinstellungen im Dialysatkreis, mit der bereits erwähnten Folge der aufwendigen Vorrichtung, der relativ langen Meßzeit und der Rückwirkung auf die Bluteingangskonzentration.

Durch die US-A-5,110,477 ist ein Verfahren zur Bestimmung der Clearance eines Dialysators bekannt geworden, bei dem sowohl auf der Dialysat- als auch auf der Blutseite Kalibrierlösungen durch den Dialysator geleitet werden. Aufgrund von Vergleichen mit Sollwerten kann dann auf die Dialysance bzw. die Clearance geschlossen werden. Dieses Verfahren hat den Nachteil, daß es aufwendig ist und nicht "in-vivo", sondern nur "in vitro", d.h. außerhalb der laufenden Dialysebehandlung, durchgeführt werden kann.

Durch die WO 95/32010 ist ein Verfahren zum optimierenden Einstellen der Dialysebehandlung bekannt geworden, bei dem ein Parameter, insbesondere der Blutfluß, derart variiert wird, daß eine optimale Entfernung von Schadstoffen (= maximale Dialysance) erreicht wird. Am Dialysatausgang wird dabei die Konzentration eines Metaboliten (Harnstoff) direkt gemessen und der Blutfluß solange geändert, bis die Konzentration ein Maximum zeigt. Dieses Verfahren ist jedoch sehr zeitaufwendig und ist auf die Optimierung der Ausscheidung beschränkt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse schneller und genauer als beim Stand der Technik durchzuführen.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt ausgehend von dem eingangs bezeichneten bekannten Verfahren durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1.

Ausgehend von der eingangs bezeichneten Vorrichtung gelingt die Lösung dieser Aufgabe durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 12.

Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren wird nicht die Dialysateingangskonzentration, sondern der Blutfluß bzw. der Dialysatfluß variiert. Auf den ersten Blick erweckt dies zwar den Eindruck, daß es letztendlich gleich sei, welche Parameter variiert werden, damit mit Hilfe zweier Gleichungen zwei unbekannte Meßgrößen bestimmt werden können. Dies ist hier jedoch nicht der Fall: Durch die Veränderung des Blut- oder des Dialysatflusses wird auch die

Dialysance verändert, d.h. das Gleichungssystem (1) bzw. (3) kann nicht mehr so einfach wie im Fall der DE 39 38 662 aufgelöst werden.

Die Erfindung bietet gegenüber den bekannten Verfahren und Vorrichtungen die folgenden Vorteile:

Das erfindungsgemäße Verfahren bedient sich zwar ebenfalls der Meßwerte für die Eingangs- und Ausgangskonzentration im Dialysat, wobei nicht beide Werte zwingend gemessen werden müssen; der Eingangswert kann auch definiert eingestellt werden. Es kann jedoch schneller realisiert werden. Die Eingangsleitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit braucht funktionell nicht verändert zu werden. Stattdessen wird die Flußrate, also vorrichtungsmäßig die Pumpengeschwindigkeit, geändert. Dies wirkt sich im Gegensatz zur Leitfähigkeitsänderung sofort an jedem Punkt des Dialysators aus und führt zu einer beachtlichen Verkürzung der Meßzeit.

Da die Gleichgewichtsveränderungen im Dialysator nicht so gravierend sind, d.h. weil die Leitfähigkeitssprünge des Ausgangsdialysates kleiner sind, führt auch dieses Moment zu einer Verkürzung der Meßzeit.

Wegen der Verkürzung der Meßzeit fallen auch Rückkopplungen auf die Bluteingangskonzentration weniger ins Gewicht. Die Annahme einer konstanten Dialysance während der Meßzeit entfällt. Da die Dialysance flußabhängig ist, ändert sie sich und geht unmittelbar als zu betrachtende Größe in die Bestimmung des Parameters mit ein. Schließlich benötigt die Erfindung keine zusätzliche Vorrichtung zum Verändern der Ionenkonzentration am Dialysateingang des Dialysators. Es bedarf vorrichtungsmäßig lediglich einer relativ einfachen Einrichtung zum Verstellen der Drehzahl der Blut- bzw. Dialysatpumpe.

In der zum Stand der Technik gehörenden, nicht vorveröffentlichten DE 195 41 783 C1 wird ein Verfahren zur Ermittlung hämodynamischer Parameter beschrieben, die im Sachzusammenhang mit dem Fistelfluß während dieser extrakorporalen Blutbehandlung mit einem Dialysator stehen, wie der Fistelfluß selbst, die Körpertemperatur und das Herzminutenvolumen. Dazu wird eine bestimmte Kenngröße des Blutes fortlaufend gemessen, die zum Beispiel die Konzentration eines Blutbestandteils oder der Hämatokrit sein kann. Gleichzeitig wird der Blutfluß kontinuierlich zwischen zwei Grenzwerten variiert und sowohl die Flußwerte als auch die jeweils zugehörigen Meßwerte der Kenngröße als Wertepaar gespeichert. Aus der abgespeicherten Folge der Wertepaare läßt sich insbesondere eine Aussage über den Fistelfluß in bezug auf den Blutfluß und damit über die Fistelrezirkulation gewinnen.

Bei diesem Verfahren geht es jedoch nicht um die Ermittlung von am Stoffaustausch des Dialysators beteiligten Parametern auf der Basis von dialysatseitigen Messungen der Stoffkonzentration in der Dialysierflüssigkeit und zwei diskreter von zwei Blutfluß- und/oder Dialysatflußeinstellungen abgeleiteter Größen in Verbindung mit Werten, abgeleitet aus Beziehungen zwischen den Stoffaustausch im Dialysator beschreibenden Kenngrößen des Dialysators.

Gemäß einer Weiterbildung der Erfindung ist es zweckmäßig, wenn der Blutfluß ( $Q_{vb}$ ) auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt wird, von dem jeweiligen Blutfluß ein Signal für den effektiven Blutfluß ( $Q_b$ ) oder für eine mit  $Q_b$  zumindest im Meßintervall über eine bekannte Beziehung verknüpfte Meßgröße abgeleitet wird.

Im Fall der eingangs gewürdigten WO 95/32010 ist zwar auch eine Verstellung des Blutflusses vorgesehen, jedoch dient sie dort zum iterativen Einstellen eines Meßwertes am Dialysatausgang des Dialysators, wogegen im Fall der Erfindung die unterschiedliche Einstellung der Flußraten zum Ableiten von Meßgrößen dient, die direkt in die wertmäßige Bestimmung eines Parameters der Hämodialyse eingehen.

Gemäß einer Ausgestaltung der Erfindung ist vorgesehen, daß zusätzlich oder alternativ der Dialysierflüssigkeitsfluß ( $Q_d$ ) auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt wird und jeweils eine entsprechende Meßgröße für den Dialysierflüssigkeitsfluß abgeleitet wird. Diese Möglichkeit gibt einen weiteren Freiheitsgrad bei der Bestimmung des gewünschten Parameters der Hämodialyse. Im Fall der eingangs gewürdigten DE 39 38 662 ist zwar auch eine Verstellung des Dialysatflusses vorgesehen, jedoch wird dort der zu ermittelnde Parameter aus anderen Meßgrößen für jede Flußeinstellung erneut bestimmt, d.h., es wird aus einer Folge der Dialysatflüsse eine Folge von Werten des zu ermittelnden Parameters bestimmt, wogegen im Fall der Erfindung aus den unterschiedlichen Werten der Dialysatflüsse ein einziger Wert des zu ermittelnden Parameters bestimmt wird.

Für die Ableitung der Meßgrößen für Blut- sowie Dialysatflüsse stehen dem Fachmann eine Reihe von Möglichkeiten zur Verfügung, zum Beispiel direkt das Ausgangssignal eines Durchflußmeßgerätes oder indirekt die Drehzahl-Einstellsignale für die zugehörigen Pumpen.

Vorzugsweise wird das Verfahren so durchgeführt, daß die Eingangs-Konzentration ( $c_{di}$ ) der Dialysierflüssigkeit konstant ist. Dadurch entfallen die eingangs erläuterten, durch die Veränderungen in der Eingangskonzentration der Dialysierflüssigkeit bedingten Nachteile. Das erfindungsgemäße Verfahren gibt jedoch die Möglichkeit, wenn es die Bestimmung des Parameters der Hämodialyse im Einzelfall erfordert, daß im Meßintervall die Eingangs-Konzentration ( $c_{di}$ ) der Dialysierflüssigkeit innerhalb gewisser Grenzen geändert wird.

Weitere ausgestaltende Merkmale sowie Weiterbildungen der Erfindung sind in entsprechenden Unteransprüchen enthalten.

Anhand eines in der Zeichnung dargestellten Prinzipschaltbildes der erfindungsgemäßen Vorrichtung soll die Erfindung näher erläutert werden.

In der Zeichnung ist ein Prinzipschaltbild der erfindungsgemäßen Vorrichtung dargestellt, mit der das erfindungsgemäße Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von Parametern der Hämodialyse durchgeführt wird.

Die Vorrichtung weist einen Dialysator 1 mit einer semipermeablen Membran 2 auf, die eine Blutkammer 3 von einer Dialysatkammer 4 trennt. Die Blutkammer 3 ist an einen extrakorporalen Kreislauf I angeschlossen, in dem das zu reinigende Blut mit einer durch eine Blutpumpe 5 vorgegebenen Flußrate fließt. Mit 6 ist eine Einrichtung bezeichnet, mittels der die Drehzahl der Blutpumpe 5 und damit der Vollblutfluß  $Q_{vb}$  geändert werden kann. Solche Einrichtungen sind Stand der Technik, wie der übrige Aufbau des extrakorporalen Kreislaufes I ebenfalls Stand der Technik ist und daher in dem Prinzipschaltbild nach der Zeichnung nicht dargestellt ist. Die Dialysatkammer 4 ist an einen Dialysat-

kreislauf II mit konventionellem Aufbau angeschlossen, von dem der Übersicht halber nur eine Dialysatpumpe 7 mit einer zugehörigen Einrichtung 8 zum Ändern der Drehzahl dieser Pumpe und die Leitfähigkeitssensoren 9 und 10 dargestellt sind. Die Leitfähigkeitssensoren messen vorzugsweise die temperaturkorrigierte Leitfähigkeit der Dialysierflüssigkeit auf der Basis der Na-Konzentration. Anstelle der Bestimmung der Leitfähigkeit kann die Konzentrationsmessung auch über die Messung von entsprechenden optischen Eigenschaften erfolgen.

Der übrige Aufbau ist bekannt, wozu beispielsweise auf die eingangs zitierte EP 0 097 366 hingewiesen wird. Die Dialysierflüssigkeit durchströmt die Dialysatkammer 4 mit einer durch die Drehzahl der Pumpe 7 vorgegebenen Flußrate  $Q_d$  sowie einer durch die nicht dargestellte Konzentrationsmischung vorgegebenen Eingangskonzentration  $c_{di}$ , die mittels des stromauf angeordneten Leitfähigkeitssensors 9 erfaßt wird. Die sich bei der Dialyse einstellende Ausgangskonzentration  $c_{do}$  wird mittels des stromab angeordneten Leitfähigkeitssensor 10 erfaßt. Aus der Differenz  $c_{di} - c_{do}$  wird der Elektrolyttransfer als Basisgröße für den zu bestimmenden Parameter berechnet. Prinzipiell kann der Leitfähigkeitssensor 9 entfallen und der Meßwert durch einen eingestellten, d.h. vorgegebenen Wert von  $c_{di}$  ersetzt werden.

Alle Signale für die Flüsse  $Q_b$  und  $Q_d$  sowie für die dialysatseitigen Konzentrationen  $c_{di}$  und  $c_{do}$  werden einer Auswertestufe 11 zugeführt, die vorzugsweise durch einen Mikroprozessor gebildet wird, der in der Regel ohnehin in einem Dialysegerät vorhanden ist. In dieser Auswertestufe 11 werden die Signale miteinander verknüpft, um den gewünschten Parameter der Hämodialyse zu bestimmen. So wird in dieser Stufe 11 u.a. die Elektrolyttransferrate  $Q_d \times (c_{di} - c_{do})$  errechnet und mit anderen Größen u.a. auf der Basis der Massenbilanz im Dialysator in Beziehung gesetzt. Gemäß der Erfindung wird mindestens eine der beiden Flußraten  $Q_b$  bzw.  $Q_d$ , ausgelöst durch ein Steuersignal der Auswertestufe 11, über die Stufen 6 bzw. 8 auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt, wobei von diesen Werten entsprechende Meßgrößen abgeleitet werden, die zusätzlich der Auswertestufe 11 zugeführt und dort mit anderen Größen verknüpft werden, um den zu bestimmenden Parameter zu ermitteln. Auf die Verknüpfung dieser Größen wird später noch eingegangen.

Vorzugsweise wird der Vollblutfluß  $Q_{vb}$  mittels der Stufe 6 und der Blutpumpe 5 auf zwei unterschiedliche Werte  $Q_{vb1}$  und  $Q_{vb2}$  eingestellt. Maßgebend für die Dialyse ist dabei jedoch der effektive Blutfluß  $Q_b$ . Dieser effektive Blutfluß wird aus dem Vollblutfluß  $Q_{vb}$  nach bekannten Beziehungen abgeleitet (siehe Franz a.a.O.). Diese Ableitung des Wertes  $Q_b$  wird ebenfalls in der Auswertestufe 11 vorgenommen.

Alternativ oder auch zusätzlich kann der Dialysierflüssigkeitsfluß auf mindestens zwei unterschiedliche Werte  $Q_{d1}$  und  $Q_{d2}$  eingestellt und die davon abgeleiteten Signale in der Auswertestufe 11 mit anderen Größen verknüpft werden.

Vorzugsweise ist die Eingangskonzentration  $c_{di}$  der Dialysierflüssigkeit konstant. Es sind jedoch auch Fälle denkbar, bei denen im Meßintervall die Eingangskonzentration der Dialysierflüssigkeit innerhalb bestimmter Grenzen geändert wird, um einen weiteren Meßwert zu haben.

Im folgenden soll nunmehr die Verknüpfung der Meßgrößen und abgeleiteter Rechengrößen in der Auswertestufe erläutert werden; als rechnerisch zu bestimmender Parameter wurde einmal die Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$  bei gemessenem effektivem Blutfluß  $Q_b$  und zum anderen der effektive Blutfluß bei bekanntem  $c_{bi}$  gewählt.

Dabei werden ein Lösungsansatz und die zugehörigen Gleichungssysteme zur Ermittlung vorstehender Parameter dargestellt, die den allgemeinen Übergang eines Dialysators von einem ersten Zustand in mindestens einen anderen, d. h. von einem ersten Zustand eines Parameters mit erster Messung des Wertes dieses Parameters in mindestens einen zweiten mit zweiter Messung des Parameters, beschreiben. Das zugehörige Formelwerk ist so allgemein formuliert, daß zwischen den mindestens zwei Messungen bestimmte Parameter nicht mehr konstant gehalten werden müssen, solange sie bekannt sind bzw. gemessen werden oder bestimmte Parameterverhältnisse gegeben sind. In dem Lösungsansatz und den Gleichungssystemen sind daher auch alle Fälle, in denen sich konkret die Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$ , die Eingangskonzentration  $c_{di}$  der Dialysierflüssigkeit oder im Lösungsansatz verwendete Kenngrößen des Dialysators zwischen den beiden Messungen ändern, enthalten.

Der Lösungsansatz erfolgt über die Massenbilanz nach Gleichung (2), die in Beziehung gesetzt wird zu den Stoffaustausch bestimmenden Kenngrößen des Dialysators,

$$Q_d \cdot (c_{do} - c_{di}) = Q_b \cdot (c_{bi} - c_{bo}) = \frac{A \cdot \bar{c}_{in}}{R} \quad (4.5)$$

mit der Austauschfläche  $A$  des Dialysators, seinem spezifischen Membran-Diffusionswiderstand  $R$  und der im Gegen-

stromverfahren geltenden mittleren Konzentrationsdifferenz

$$\bar{c}_{\ln} = \frac{(c_{bi} - c_{do}) - (c_{bo} - c_{di})}{\ln\left(\frac{c_{bi} - c_{do}}{c_{bo} - c_{di}}\right)} \quad (6)$$

Man kann Gl. (4) nach  $c_{bo}$  auflösen und den gefundenen Ausdruck in (6) einsetzen:

$$\bar{c}_{\ln} = \frac{(c_{bi} - c_{do}) - \left[ c_{bi} - \frac{Q_d \cdot (c_{do} - c_{di})}{Q_b} - c_{di} \right]}{\ln\left[ \frac{c_{bi} - c_{do}}{c_{bi} - \frac{Q_d \cdot (c_{do} - c_{di})}{Q_b} - c_{di}} \right]} = \frac{c_{do} \cdot \left( \frac{Q_d}{Q_b} - 1 \right) + c_{di} \cdot \left( 1 - \frac{Q_d}{Q_b} \right)}{\ln\left[ \frac{c_{bi} - c_{do}}{c_{bi} - c_{do} \cdot \frac{Q_d}{Q_b} + c_{di} \cdot \left( \frac{Q_d}{Q_b} - 1 \right)} \right]}$$

Damit ergibt sich:

$$\frac{\ln\left[ \frac{c_{bi} - c_{do}}{c_{bi} - c_{do} \cdot \frac{Q_d}{Q_b} + c_{di} \cdot \left( \frac{Q_d}{Q_b} - 1 \right)} \right]}{\left( \frac{Q_d}{Q_b} - 1 \right)} \cdot Q_d = \frac{A}{R} \quad (7)$$

Der Gleichgewichtsübergang des Dialysators vom Zustand Z1 (Zahlen mit Index 1) in den Zustand Z2 (Zahlen mit Index 2) sei charakterisiert durch die Übergangskonstanten  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  mit

$$k_1 = \frac{c_{bi2}}{c_{bi1}}$$

$$k_2 = \frac{c_{di2}}{c_{di1}}$$

$$k_3 = \frac{A_2 \cdot R_1}{A_1 \cdot R_2}$$

Es wird in Form der  $k_i$  somit eine Aussage über die Änderung der drei Größen  $c_{bi}$ ,  $c_{di}$ ,  $A/R$  gemacht, wenn das System vom Zustand Z1 in den Zustand Z2 übergeht.

Die Kenngröße  $A/R$  des Dialysators hängt - vor allem bei Highflux-Dialysatoren - von den Flüssigkeitsflüssen auf der Blut- und auf der Dialysatseite ab. In einem bestimmten Bereich der Flüsse  $Q_d$  und  $Q_b$  ist die Kenngröße konstant. Sie ist eine reproduzierbare Funktion von  $Q_d$  und  $Q_b$ , d.h. das erfindungsgemäße Verfahren kann auch bei Veränderung dieser Kenngröße angewendet werden, falls das Verhältnis beider Kenngrößen in den beiden Zuständen z.B. durch eine in-vitro-Messung bekannt ist und z.B. als Konstante oder als Funktionsausdruck fest in der Auswerteeinheit 11 abgelegt ist.

Damit kann beim Übergang des Systems über die Gleichung (7) gleichgesetzt werden:

$$\frac{\ln\left[ \frac{c_{bi1} - c_{do1}}{c_{bi1} - c_{bi1} \cdot \frac{Q_{d1}}{Q_{b1}} + c_{di1} \cdot \left( \frac{Q_{d1}}{Q_{b1}} - 1 \right)} \right]}{\left( \frac{Q_{d1}}{Q_{b1}} - 1 \right)} \cdot Q_{d1} \cdot k_3 = \frac{\ln\left[ \frac{k_1 \cdot c_{bi1} - c_{do2}}{k_1 \cdot c_{bi1} - c_{do2} \cdot \frac{Q_{d2}}{Q_{b2}} + k_2 \cdot c_{di1} \cdot \left( \frac{Q_{d2}}{Q_{b2}} - 1 \right)} \right]}{\left( \frac{Q_{d2}}{Q_{b2}} - 1 \right)} \cdot Q_{d2}$$

Zustand Z1(Qd1,Qb1,cdi1,cdo1,cbi1,A1,R1 →

Zustand Z2(Qd2,Qb2,cdi2,cdo2,cbi2,A2,R2)

Nach einer entsprechenden Umformung des Ausdrucks mit dem Ansatz:  $x \cdot \ln a = \ln a^x$  erhält man mit

$$q := \frac{Qd1}{Qb1} \quad n \cdot q := \frac{Qd2}{Qb2} \quad \text{und damit } n := \frac{Qd2 \cdot Qb1}{Qd1 \cdot Qb2}$$

$$B := \frac{Qd1 \cdot (n \cdot q - 1)}{Qd2 \cdot (q - 1)}$$

die folgende Gleichung:

$$\left[ \frac{k1 \cdot cbi1 - cdo2}{(k1 \cdot cbi1 - (cdo2 \cdot n \cdot q) - (k2 \cdot cdi \cdot (n \cdot q - 1)))} \right] \cdot \left[ \frac{cbi1 - cdo1}{cbi1 - cdo1 \cdot q - (cdi1 \cdot (q - 1))} \right]^{k3 \cdot B} = 0 \quad (9)$$

Die Gleichung (9) beschreibt generell den Stoffaustausch am Dialysator beim Gleichgewichtsübergang vom Zustand Z1 nach dem Zustand Z2, d.h. sie stellt nur die beteiligten Größen eine Verbindung her zwischen den beiden Zuständen. Sie ist auf die unterschiedlichste Weise auswertbar. Soll zum Beispiel die Bluteingangskonzentration cbi bestimmt werden, wird bei gegebenen Meßwerten für alle Qd, Qb und cdi, cdo sowie bei gegebenen Konstanten in Gleichung (9) die Unbekannte cbi numerisch solange variiert, bis der Ausdruck = 0 ist, d.h. die Nullstelle der zugehörigen Funktion gefunden worden ist. Diese mathematische Maßnahme, die numerische Nullstellensuche, ist mit den heutigen Rechnern und einer entsprechenden Programmierung relativ schnell in der Auswertestufe 11 durchzuführen.

Es versteht sich, daß die Gleichung (9) nur eine bevorzugte mathematische Darstellung ist. Von der Erfindung werden jedoch alle damit gleichwirkenden Ausdrücke erfaßt, d.h. alle mathematischen Umformungen oder Näherungen der Gleichung (9).

Als Ergebnis der vorstehenden Auflösung der Gleichung (9) erhält man den Wert der Bluteingangskonzentration cbi. Ausgehend von diesem Wert können dann weitere Parameter der Hämodialyse, z.B. die Dialysance bzw. Clearance, bestimmt werden. Zur Bestimmung der beiden Werte für die Dialysance bei den beiden Flüssen wird die Gleichung (3) bzw. die adäquate Gleichung für Qb herangezogen. Auch dieser Rechenvorgang wird in der Stufe 11 vollzogen.

Die verschiedenen in der Gleichung (9) enthaltenen Parameter und Kenngrößen und einige vorteilhafte Einstellungen für die Auflösung der Gleichung sind nachfolgend aufgelistet.

- k1 bekannt, vorteilhaft = 1 (cbi ist konstant oder in bekannter Weise geändert).
- k2 bekannt, vorteilhaft = 1 (cdi ist konstant oder in bekannter Weise geändert).
- k3 bekannt, vorteilhaft = 1 (A/R ist konstant oder in bekannter Weise geändert).
- Qd1, Qd2 beide bekannt, besonders vorteilhaft mit Qd1=Qd2.
- Qb1, Qb2 bekannt.
- cdo1, cdo2 bekannt.

Bei der Auflösung der Gleichung (9) nach cbi wird von zwei Blutflußeinstellungen ausgegangen, dem ersten, vorgegebenen Blutfluß Qb1 und dem zweiten, vorteilhafterweise niedrigeren Blutfluß Qb2. Gemessen wird dabei i.a. jeweils der absolute Vollblutfluß Qvb. Diese Messung ist bekanntlich fehlerbehaftet. Erstens geht, wie bereits erwähnt, in die Bestimmung des effektiven Blutflusses Qb aus diesem Meßwert der Hämatokrit ein, der damit zusätzlich bestimmt werden muß. Zweitens ändert sich der Hämatokrit über die Dauer der Hämodialyse als Folge der Ultrafiltration.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, daß der Vollblutfluß nur annäherungsweise bekannt ist, da er üblicherweise über die Umdrehungsgeschwindigkeit der üblicherweise eingesetzten peristaltischen Blutpumpe und den Schlauchdurchmesser des Systems bestimmt wird. Da der Schlauchdurchmesser typischerweise nur mit einer Genauigkeit von +/- 5 % bekannt ist, und da weiterhin der Pumpensegmentquerschnitt durch den Ansaugunterdruck verringert werden kann, ergeben sich auch hierbei erhebliche Toleranzen.

Gemäß einer Weiterbildung der Erfindung läßt sich der effektive Blutfluß Qb aus der Gleichung (9) als gewünschter Parameter oder als Zwischenwert bestimmen, wenn der Wert cbi, die Bluteingangskonzentration, nach irgendeinem Verfahren, vorzugsweise nach der Bypass-Methode gemäß der Patentanmeldung 197 34 992.7 bekannt ist. Die Gleichung (9) ist dann nach Qb aufzulösen.



Damit bietet das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur die Möglichkeit der Messung der Bluteingangskonzentration  $c_{bi}$  und der in-vivo-Dialysance bzw. Clearance; es kann zusätzlich auch der absolute Blutwasseranteil bzw. der Anteil der zelligen Bestandteile, der Hämatokrit (HCT), im Blut gemessen werden, weil die mit Gleichung (9) bei bekanntem  $c_{bi}$  ermittelten effektiven Blutflüsse  $Q_{b1}$ ,  $Q_{b2}$  verglichen werden können mit dem geförderten Pumpvolumen  $Q_{vb}$  der Blutpumpe, welches ja nicht nur den wässrigen Anteil, sondern auch die festen Bestandteile enthält. Für den vereinfachten Fall, daß allein das Plasmawasser das Lösungsmittel für den jeweiligen Stoff darstellt, gelten die Beziehungen

$$HCT = 1 \cdot \frac{Q_{b1}}{Q_{vb1}} = 1 \cdot \frac{Q_{b2}}{Q_{vb2}} = 1 \cdot \frac{Q_{b3}}{Q_{vb3}}$$

Damit ergeben sich vielfältige Möglichkeiten für den Bereich der physiologischen Dialyse. So ist es beispielsweise möglich, eine Veränderung des Blutvolumens des Patienten festzustellen. Eine derartige Veränderung des Blutvolumens führt bekanntlicherweise zu einer Änderung des Hämatokrit und des wässrigen Anteils des Blutes.

Voraussetzung ist allerdings hierbei, daß die Transporteigenschaften der Dialysemembran unverändert bleiben, d.h., daß es nicht zu einer teilweise Blockade der Membran kommt. Derartige Störungen der Hämodialyse sind jedoch mittels geeigneter Detektoren feststellbar.

Weiterhin kann mittels des Verfahrens auf Veränderungen der Transporteigenschaften der Membran geschlossen werden, sofern andere Methoden zur Bestimmung der Veränderung des Blutvolumens vorhanden sind. Aus dem Vergleich der damit berechneten Änderungen der Clearance mit der gemessenen Änderung können somit Veränderungen der Transporteigenschaft der Membran bestimmt werden.

Weitere Anwendungsbeispiele sind denkbar.

Die Erfindung ist nicht auf die gezeigten Ausführungsbeispiele und Anwendungsmöglichkeiten beschränkt, vielmehr ergeben sich im Rahmen der Erfindung vielfältige Weiterentwicklungen, insbesondere hinsichtlich der Variation der entsprechenden Parameter. So ist die Erfindung in Erweiterung des Begriffes "Dialysator mit Membran" generell bei einem Austauschapparat mit semipermeabler Trennschicht anwendbar. Blut muß zudem nicht zwingend eine der beiden Flüssigkeiten darstellen, im Prinzip läßt sich das erfindungsgemäße Verfahren auf den Stoffwechsel zwischen zwei beliebigen Flüssigkeiten anwenden. Des weiteren sind damit auch Austauschvorgänge in einem Wärmeaustauscher quantifizierbar.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur in-vivo-Bestimmung von am Stoffaustausch beteiligten Parametern der Hämodialyse durchgeführt mittels eines Dialysators mit einer semipermeablen Austauschmembran, die eine Blutkammer, durchströmt in einem extrakorporalen Kreislauf von dem zu reinigenden Blut mit einer vorgegebenen Flußrate (Vollblutfluß  $Q_{vb}$ ), von einer Dialysatkammer, durchströmt von Dialysierflüssigkeit mit einer vorgegebenen Flußrate (Dialysierflüssigkeitsfluß  $Q_d$ ) sowie mindestens einer vorgegebenen Stoffkonzentration ( $c_d$ ), trennt, bei dem im Meßintervall stromauf und stromab des Dialysators die Stoffkonzentrationen ( $c_d$ ) in der Dialysierflüssigkeit als Konzentrationsmeßgrößen bestimmt, werden  
dadurch gekennzeichnet,  
daß im Meßintervall zumindest eine der beiden Flußraten ( $Q_b$ ,  $Q_d$ ) auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt wird, von diesen Werten entsprechende Flußmeßgrößen abgeleitet werden, und daß aus den Konzentrations- sowie Flußmeßgrößen auf der Basis von Beziehungen zwischen den Stoffaustausch beschreibenden Kenngrößen des Dialysators der zu bestimmende Parameter ermittelt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Blutfluß ( $Q_{vb}$ ) auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt und von dem jeweiligen Blutfluß ein Signal für den effektiven Blutfluß ( $Q_b$ ) abgeleitet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Blutfluß ( $Q_{vb}$ ) auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt und von dem jeweiligen Blutfluß ein Signal für eine mit dem effektiven Blutfluß ( $Q_b$ ) zumindest im Meßintervall über eine bekannte Beziehung verknüpfte Meßgröße abgeleitet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Dialysierflüssigkeitsfluß ( $Q_d$ ) auf mindestens zwei unterschiedliche Werte eingestellt wird und jeweils eine entsprechende Meßgröße für den Dialysierflüssigkeitsfluß abgeleitet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Eingangs-Konzentration ( $c_{di}$ ) der

Dialysierflüssigkeit konstant ist.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß im Meßintervall die Eingangs-Konzentration (cdi) der Dialysierflüssigkeit innerhalb bestimmter Grenzen geändert wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß der gewünschte Parameter aus den Meßgrößen cd, cb, Qd, Qb und der Austauschfläche A der Dialysators sowie seinem spezifischen Membran-Diffusionswiderstand R nach der Beziehung

$$\left[ \frac{k1 \cdot cbi1 - cdo2}{(k1 \cdot cbi1 \cdot (cdo2 \cdot n \cdot q) - (k2 \cdot cdi \cdot (n \cdot q - 1)))} \right] - \left[ \frac{cbi1 - cdo1}{cbi1 - cdo1 \cdot q - (cdi1 \cdot (q - 1))} \right]^{k3 \cdot B} = 0$$

mit

$$q := \frac{Qd1}{Qb1} \quad n \cdot q := \frac{Qd2}{Qb2} \quad (n = \text{Verhältnis der Flußverhältnisse})$$

$$B := \frac{Qd1 \cdot (n \cdot q - 1)}{Qd2 \cdot (q - 1)} \quad n = \frac{Qd2 \cdot Qb1}{Qd1 \cdot Qb2}$$

und den Übergangskonstanten

$$k1 = \frac{cbi2}{cbi1} \quad k2 = \frac{cdi2}{cdi1} \quad k3 = \frac{A2 \cdot R1}{A1 \cdot R2}$$

bestimmt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei gemessenem effektiven Blutfluß (Qb) die Bluteingangskonzentration (cbi) bestimmt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei gemessener Bluteingangskonzentration (cbi) der effektive Blutfluß (Qb) bestimmt wird.

10. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß aus der ermittelten Bluteingangs-Konzentration (cbi) die Dialysance (D) oder die Clearance (K) des Dialysators bestimmt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß aus dem bestimmten effektiven Blutfluß (Qb) und einem Meßwert für den Vollblutfluß (Qvb) der Hämatokrit (HCT) nach der Beziehung.

$$HCT = 1 - \frac{Qb}{Qvb}$$

ermittelt wird.

12. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 11, mit einem Dialysator (1), der eine semipermeable Membran (2) besitzt, die eine Blutkammer (3) von einer Dialysatkammer (4) trennt, von denen die Blutkammer (3) an einen extrakorporalen Kreislauf (I) angeschlossen ist, der eine Blutpumpe (5) mit einer zugehörigen Einrichtung (6) zum Einstellen der Pumpgeschwindigkeit und damit des Vollblutflusses (Qvb) aufweist und von denen die Dialysatkammer (4) an einen Dialysatkreis (II) angeschlossen ist, der eine Dialysatpumpe (7) mit einer zugehörigen Einrichtung (8) zum Einstellen der Pumpgeschwindigkeit und damit des Dialysierflüssigkeitsfluß (Qd) sowie eine Einrichtung zum Bereitstellen von Dialysierflüssigkeit mit einer Eingangskonzentration (cdi) aufweist und in den zumindest stromab des Dialysators (1) ein Konzentrationsmeßfühler (10) zur Messung der Konzentration (cdo) am Ausgang des Dialysators (1) geschaltet ist, und mit einer Auswerteschaltung (11), auf die das Ausgangs-Meßsignal des Konzentrationsmeßfühlers (10) sowie ein Signal für den Wert der Dialysat-Ein-

gangskonzentration (cdi) und andere abgeleitete Meß- oder Kenngrößen geschaltet sind, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Auswerteschaltung (11) Steuersignale zum Einstellen der Pumpe (5, 7) in mindestens aus einem der Kreise (I, II) auf mindestens eine zweite unterschiedliche Pumpgeschwindigkeit erzeugt und von den eingestellten Flußwerten Flußmeßgrößen abgeleitet sind, die ebenfalls auf die Auswerteschaltung (11) geschaltet sind, die so ausgelegt ist, daß sie aus allen angelegten Meßgrößen unter Einbeziehung von den Stoffaustausch beschreibenden Kenngrößen des Dialysators den zu bestimmenden Parameter ermittelt.

5

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Konzentrationsmeßfühler (10) Leitfähigkeitsmeßfühler oder optische Meßfühler vorgesehen sind.

10

15

20

25

30

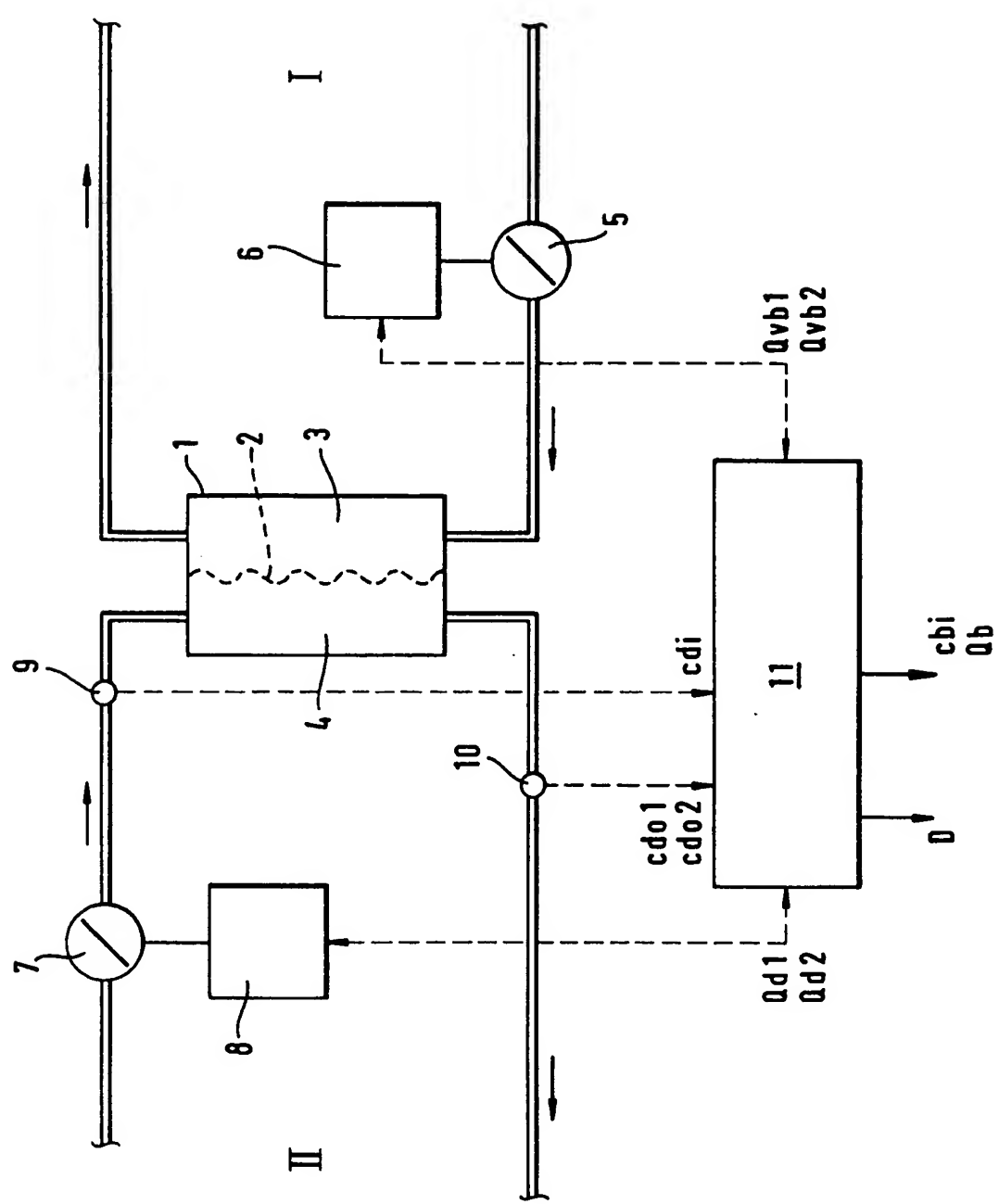
35

40

45

50

55





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 12 0890

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X,D	EP 0 428 927 A (FRESENIUS AG) * Seite 5, Zeile 14 - Zeile 25 *	1,4	A61M1/16
X,D	WO 95 32010 A (BAXTER INTERNATIONAL INC.) * Seite 14, Zeile 12 - Seite 15, Zeile 25 *	1-3,12	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61M
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>24.Februar 1998</b>	Prüfer <b>Vereecke, A</b>
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet  Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie  A : technologischer Hintergrund  O : nichtschriftliche Offenbarung  P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  D : in der Anmeldung angeführtes Dokument  L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03.92 (PatCat)